

不对称串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应构建手性化合物研究进展肖明艳^b 朱帅^b 沈耀滨^b 王亮^{*,a,b} 肖建^{*,a,b}^(a)荆楚理工学院 药物合成与优化湖北省重点实验室 荆门 448000)^(b)青岛农业大学化学与药学院 青岛 266109)

摘要 串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应通过分子内氢负离子迁移,能够使杂原子邻位 C(sp³)-H 键官能化,把 C(sp³)-H 键直接转化成为 C-C, C-N, C-O 等键. 此方法在构建五元、六元、七元杂环和全碳环中表现出了巨大的潜力,通过该反应可以高效地合成药物分子中的常见骨架. 手性胺、手性路易斯酸以及手性布朗斯特酸等催化剂已经成功地应用于这类反应的不对称催化当中.

关键词 C(sp³)-H 键官能化; 串联反应; [1,*n*]-氢迁移/环化反应; 不对称催化; 杂环化合物

Construction of Chiral Cyclic Compounds via Asymmetric Cascade [1,*n*]-Hydride Transfer/CyclizationXiao, Mingyan^a Zhu, Shuai^b Shen, Yaobin^b Wang, Liang^{*,a,b} Xiao, Jian^{*,a,b}^(a) Hubei Key Laboratory of Drug Synthesis and Optimization, Jingchu University of Technology, Jingmen 448000)^(b) College of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109)

Abstract The C(sp³)-H adjacent to heteroatoms can be readily functionalized to C-C, C-N, C-O bonds *etc.* via cascade [1,*n*]-hydride transfer/cyclization, which shows high potency to construct 5-membered, 6-membered and all carbon rings. This intriguing cascade process can be employed to synthesize common skeletons of significant natural products and pharmaceutical molecules. Chiral amines, Lewis acids and Brønsted acids have been successfully utilized to catalyze the asymmetric cascade reaction.

Keywords C(sp³)-H functionalization; cascade reaction; [1,*n*]-hydride transfer/cyclization; asymmetric catalysis; heterocyclic compound

在传统的过渡金属催化的偶联反应中,通常需要预活化底物才能顺利进行下一步的转化,往往伴随有大量卤化物等废物的生成. 避免使用预活化底物,直接从碳-氢键出发构建碳-碳键或碳-杂原子键是更加理想的合成策略^[1]. 过渡金属催化的碳-氢键活化反应(包括 C(sp³)-H 键活化和 C(sp²)-H 键活化)是近年来发展迅速的热门研究领域. 碳-氢键活化策略使得碳-氢键不需经过预先官能团化就能够直接转化成新的碳-碳键、碳-杂原子键等化学键,集中体现了反应的原子经济性、步骤经济性和环境友好性等特征. 然而这类反应依然存在一些显著的问题: (1)需要用价格昂贵的过渡金属催化剂,如铑和钯等. 这样不仅会提高生产成本,而且从最

终产品中除去有毒的重金属催化剂变得非常困难; (2)反应条件较为苛刻,需要加入额外的氧化剂和添加剂,并需要较高的反应温度; (3)绝大多数反应在克级规模上效果不佳,底物适用范围偏窄以及较难实现不对称催化; (4)需要额外的导向基团与金属进行配位导向,而导向基团往往在反应完成后需要脱去,因此这类合成策略的原子经济性不高.

在各种 C(sp³)-H 键的活化策略中,杂原子邻位 C(sp³)-H 键的活化引起了化学家极大的关注,其中包括氮原子邻位 C(sp³)-H 键活化和氧原子邻位 C(sp³)-H 键活化. 这类 C(sp³)-H 键活化反应对于合成各种生物碱或者氧杂环化合物有着重要的意义. 氮原子邻位

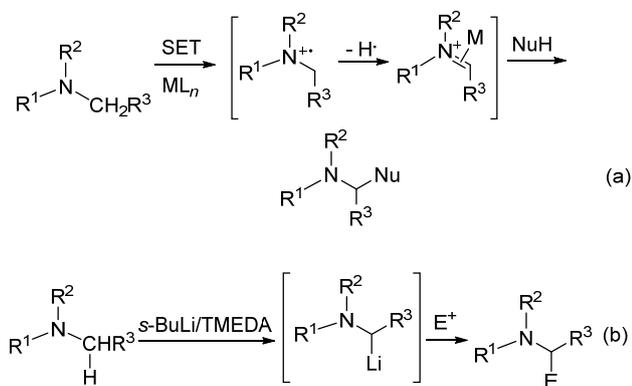
* Corresponding author. E-mail: liangwang0532@yeah.net

Received August 13, 2017; revised September 19, 2017; published online October 16, 2017.

Project supported by the Open Project Program of Hubei Key Laboratory of Drug Synthesis and Optimization Jingchu University of Technology (No. OPP2015ZD02) and the Talents of High Level Scientific Research Foundation of Qingdao Agricultural University (No. 6631115015).

荆楚理工学院药物合成与优化湖北省重点实验室开放基金(No. OPP2015ZD02)及青岛农业大学高层次人才启动基金(No. 6631115015)资助项目.

$C(sp^3)-H$ 键的活化已经取得了极大的进展, 其中的一种策略是由李朝军等^[2]发展的交叉脱氢偶联反应(CDC), 已经被证明是一种非常有效的方法, 即以 $Cu(II)$ 作为催化剂, 以过氧化物为氧化剂, 通过单电子氧化机理把叔胺氧化成为亚胺正离子中间体, 进而向叔胺的邻位引入各种亲核性官能团(Scheme 1, a). 类似的交叉脱氢偶联反应也可以通过光催化^[3]的方法实现或者通过电化学氧化的方法实现叔胺邻位 $C(sp^3)-H$ 键活化^[4]. 另外一种活化策略是强碱促进的叔胺氮原子邻位的 $C(sp^3)-H$ 键活化^[5]. 与碳原子相比氮原子具有更强的电负性, 使得叔胺氮原子邻位的 $C(sp^3)-H$ 键具有一定的酸性, 因此可以用强碱脱去 $C(sp^3)-H$ 键的质子, 使之成为负离子进而进行各种衍生化反应(Scheme 1, b). 氧原子邻位的 $C(sp^3)-H$ 键的活化也可以通过类似的氧化自由基交叉偶联反应(CDC)来实现^[6].



图式 1 叔胺邻位 $C(sp^3)-H$ 键活化常规方法

Scheme 1 Normal strategies for activation of $C(sp^3)-H$ bond adjacent to nitrogen atom of *tert*-amine

虽然这些 $C(sp^3)-H$ 键的官能化策略已经被证明是非常有效的, 但是这些策略都需要使用过渡金属催化剂、氧化剂或强碱等较为苛刻的反应条件, 这些合成方法的大规模应用会对环境带来巨大的压力. 在绿色合成化学快速发展的今天, 这些传统的氮/氧原子邻位的 $C(sp^3)-H$ 键活化的策略显然不能够令人满意.

与传统的 $C(sp^3)-H$ 键活化相比, 有一类特别的 $C(sp^3)-H$ 键活化引起了化学家们的注意, 即叔胺氮原子邻位的 $C(sp^3)-H$ 键活化^[7]. 这类反应通常称作串联 $[1,n]$ -氢迁移/环化反应(cascade hydride transfer/cyclization), 此反应能直接官能化氮原子邻位 $C(sp^3)-H$ 键, 并得到环状化合物. 通过活化 $C(sp^3)-H$ 键, 向氮原子的邻位引入各种取代基, 这对于生物碱以及杂环化合物的合成有着重要的意义. 这类反应不但可以高效地活化氮原子邻位的 $C(sp^3)-H$ 键, 还可以高效地活化氧原子邻位的 $C(sp^3)-H$ 键, 或者芳环苯位以及叔碳原子的 $C(sp^3)-H$ 键. 与传统的 $C(sp^3)-H$ 键方法相比较, 串联

$[1,n]$ -氢迁移/环化反应是一种更为通用的活化策略.

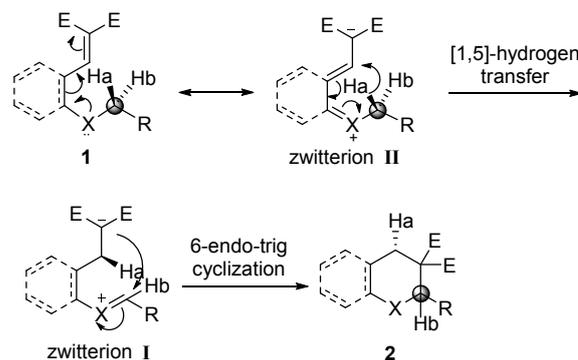
这类反应最初在 1895 年就已经被发现, 后被命名为“叔胺效应(*tert*-amino effect)”, 在最近几十年里这类反应引起了众多合成化学家的兴趣^[8]. 串联 $[1,n]$ -氢迁移/环化反应在路易斯酸、布朗斯特酸或者手性胺催化剂甚至在简单的加热条件下, 就能够实现叔胺氮原子邻位 $C(sp^3)-H$ 键的官能化, 直接形成碳-碳、碳-氮、碳-氧键等, 在构成五元、六元杂环和全碳环的反应中表现出巨大的潜力. 该反应可以高效地合成重要天然产物和药物分子常见骨架, 如四氢喹啉、色满和四氢萘等各种环状化合物.

1 $[1,n]$ -串联氢迁移/环化反应的机理以及影响因素

发生 $[1,n]$ -串联氢迁移/环化反应的前提是底物分子中要同时具有氢给体(能够给出氢负离子的官能团)和氢受体(能够接受氢负离子的官能团).

1.1 $[1,n]$ -串联氢迁移/环化反应的机理

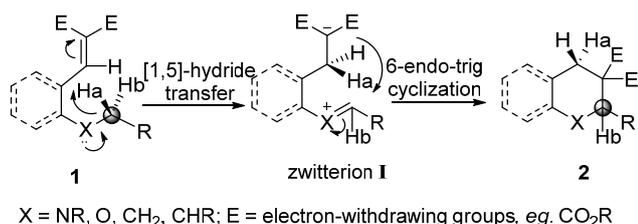
$[1,n]$ -串联氢迁移/环化反应的机理目前还没有定论, 一种机理认为氢原子是通过单键转移的形式进行迁移, 这个串联反应的过程如 Scheme 2 所示, 首先底物 **1** 共振形成两性离子 **II**, 接着氢原子以单键转移的方式发生 $[1,n]$ -氢迁移形成两性离子中间体 **I**, 然后经过分子内的亲核进攻生成环状产物 **2**. 另外一种机理认为氢原子是以氢负离子的形式进行迁移. 如 Scheme 3 所示, 氢负离子从 **1** 中杂原子 X 的邻位跨越空间, 迁移到亲电的氢受体上, 生成两性离子中间体 **I**, 然后经过分子内亲核进攻生成杂环产物 **2**. 从当前的研究结果来看, 第二种机理更令人信服.



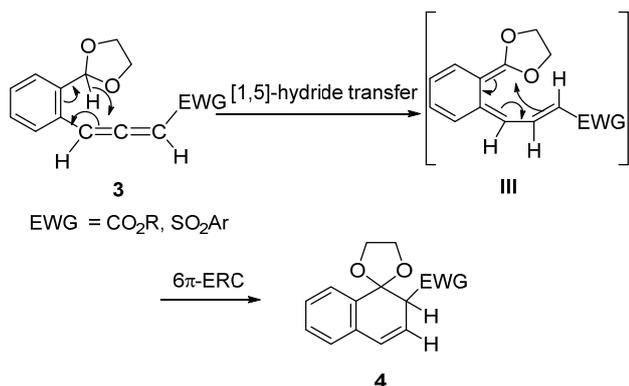
图式 2 氢原子以单键转移的方式进行迁移

Scheme 2 Transfer of sigmatropic hydrogen

除了通过分子内的亲核进攻实现环化反应外, 还可以通过 6π 电环化的方式来完成环化反应. 如 Scheme 4 所示, 经过 $[1,5]$ -氢迁移后, 生成共轭的 1,3,5-己三烯中间体 **III**, 随后该中间体经过 6π 电环化生成产物 **4**, 在这



图式3 氢负离子以空间迁移的方式进行迁移
Scheme 3 Transfer of hydride anion through space



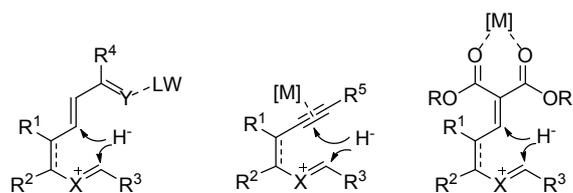
图式4 串联[1,5]-氢迁移/6 π -电环化反应

Scheme 4 Cascade [1,5]-hydride transfer/6 π -electrocyclization
个过程中没有两性离子中间体 I 的生成^[9]。除了最为常见的[1,5]-氢迁移以外, 氢迁移还能够以[1,4]-、[1,6]-、[1,7]-等氢迁移的方式进行。

传统的氧化反应或还原反应, 通常都需要外加的负氢还原剂或者是氧化剂, 而在串联的[1, n]-氢迁移/环化反应中, 氢负离子离开原来的位置, 转移到同一分子内亲电的氢受体上去, 这个过程并不需要外加的氧化剂或还原剂, 因此被称为中性的氧化还原反应(redox-neutral reaction)。与传统的过渡金属催化的碳-氢键活化策略相比, 这类反应有着独特的优点: (1)反应具有高度的原子经济性; (2)不需要外加的氧化剂或还原剂, 具有很好的“氧化还原经济性”; (3)此类反应特别适用于合成四氢喹啉和色满等六元含氮、含氧杂环化合物; (4)不对称催化策略的多样性(手性胺、手性布朗斯特酸和手性路易斯酸都能很好地催化这类反应)^[7c,7d]。

1.2 氢受体和氢给体的类型

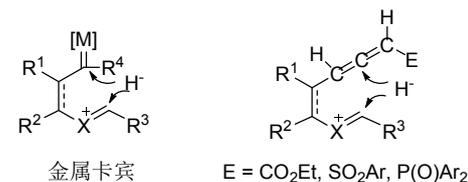
除了叔胺氮原子邻位 C(sp³)-H 键可以作为氢给体, 硫醚以及醚中硫原子和氧原子邻位的 C(sp³)-H 键也可以作为氢给体而参与串联反应。此外, 苜位的 C(sp³)-H 键以及叔碳原子上的 C(sp³)-H 键也可以作为氢给体而参与反应。各种亲电性官能团都可以作为氢受体, 其主要类型有亚烷基丙二酸酯、过渡金属活化的炔烃或者丙二烯、 α,β -不饱和醛或者酮、饱和醛/酮、亚胺、金属卡宾或者碳正离子等(图1)。



饱和的醛或酮(Y = NR or O) 活泼的炔烃或烯炔 亚烷基丙二酸酯



饱和的醛或亚胺 (Y = NR or O) 烯酮亚胺 Y = CR⁴R⁴, N—Ar



金属卡宾

E = CO₂Et, SO₂Ar, P(O)Ar₂

图1 氢受体的类型

Figure 1 Types of hydride acceptor

1.3 杂原子以及取代基对反应的影响

氢给体[C(sp³)-H 键]邻位的原子类型(氮、氧或硫)或取代基类型(烷基或芳基)对反应有较大影响。芳基和烷基同氮、氧、硫等杂原子一样可以促进[1, n]-氢迁移的发生。氢供体(亚甲基或次甲基)邻位的杂原子发挥了三重作用来促进[1, n]-氢迁移的进行: (1)杂原子高的电负性能够极化并且削弱邻位的 C(sp³)-H 键; (2)杂原子的孤对电子或者芳香环的 π 电子通过超共轭作用进入邻位 C(sp³)-H 键的反键轨道 σ^* C(sp³)-H, 不但增加氢原子核周围电子云密度, 而且还能够削弱 C(sp³)-H 键(图2); (3) [1, n]-氢迁移完成后生成的正离子能够被杂原子上的孤电子对通过 p-p 共轭作用所稳定。相对而言, 亚胺离子最容易生成, 而叔碳正离子最难生成。芳香取代基的 π -p 共轭或烷基的 σ -p 超共轭作用能够增加苜基碳正离子和叔碳正离子的稳定性。

我们可以认为, 在惰性的 C(sp³)-H 键断开后, 原位生成的正离子和亲电的氢受体都会倾向于“夺取”游离的氢负离子(图2), 如果氢受体的亲电性足够强(强过原位生成的碳正离子), 它可以得到氢负离子成为两性离子中间体 I (Scheme 2), 再经过分子内亲核进攻得到产物 2; 如果氢受体亲电性不够强, 碳正离子将会“收回”氢负离子而不会发生任何反应。因此理论上要想促进这类反应的进行可以从两方面着手: 增加受氢体的亲电性, 使得氢受体更容易获得氢负离子; 或者增加碳正离子的稳定性, 使得氢给体更容易给出氢负离子。

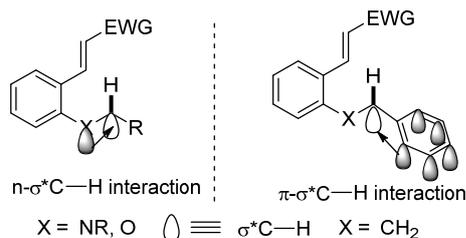


图2 杂原子和芳香取代基的电子效应促进 $C(sp^3)-H$ 键活化
 Figure 2 $C(sp^3)-H$ bond activation promoted by electronic assistance from heteroatom and aryl group

1.4 实现不对称串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应的方法

通过[1,*n*]-氢迁移/环化反应进行不对称合成, 制备手性杂环化合物的方法主要有两种: (1)利用手性底物进行反应, 从而得到手性的目标产物^[10]; (2)用非手性的化合物为底物, 使用手性催化剂, 通过不对称催化的方法, 实现手性化合物的合成. 这两种方法相比较, 不对称催化策略更体现了反应的经济性和高效性.

相对于已经研究较多的非手性串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应, 这类反应的不对称合成研究相对较少, 特别是对称催化反应到了 2009 年才首次被报道^[11]. 本文总结了近几年报道的不对称串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应, 相关反应所使用的手性催化剂和手性配体 5~19 如图 3 所示.

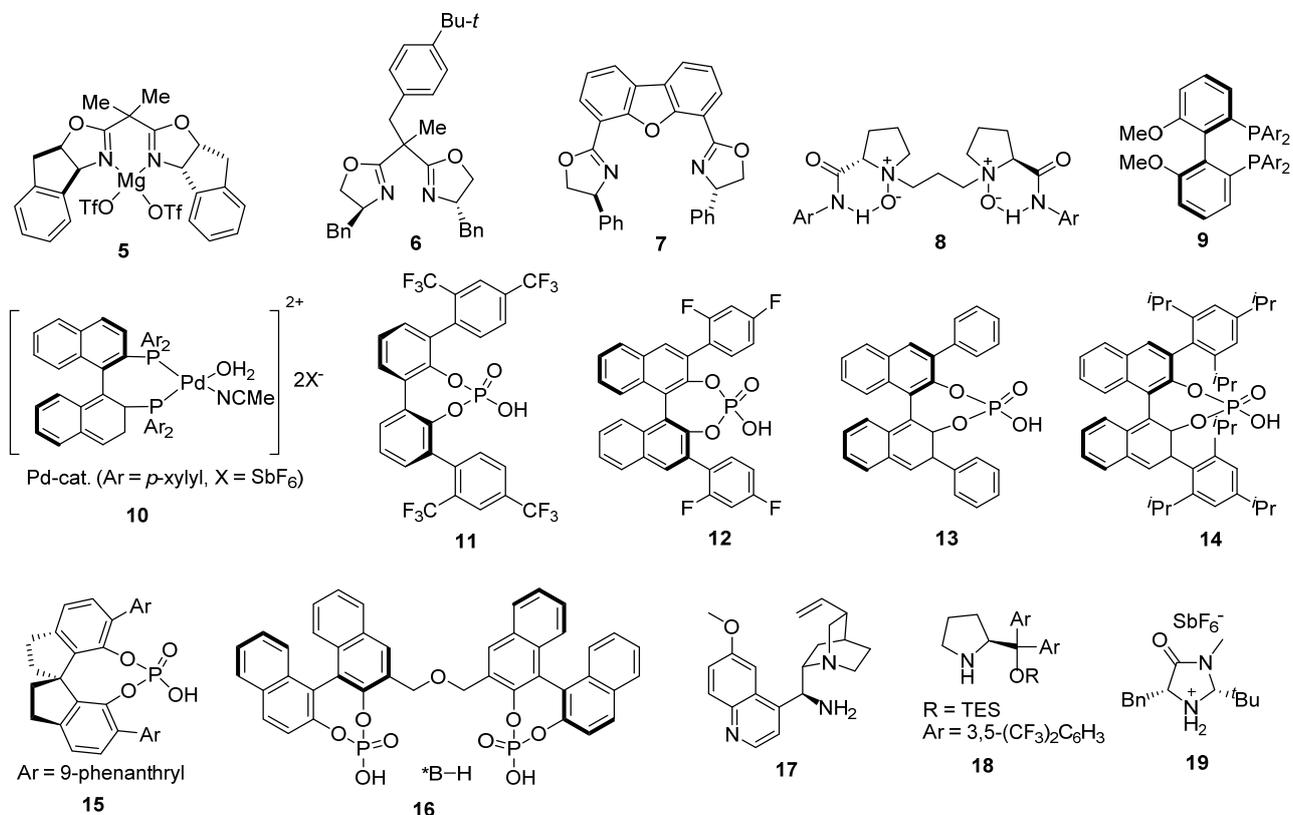


图3 常用的一些手性催化剂
 Figure 3 Frequently-used chiral catalysts

目前为止, 大部分不对称催化的串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应是以取代有羰基的缺电子烯烃为氢受体而进行的, 如亚烷基丙二酸酯和 α,β -不饱和的醛/酮. 催化的过程是通过活化羰基来增强缺电子烯烃的亲电性, 使氢受体更容易得到氢负离子.

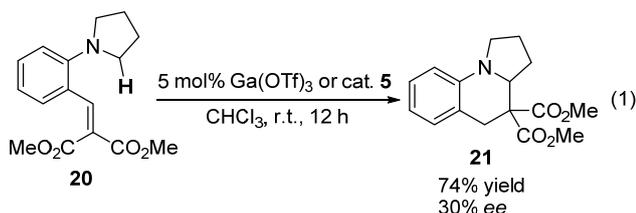
活化羰基主要通过三种策略来实现: (1)手性磷酸催化. 当氢受体为亚烷基丙二酸酯时, 通过手性磷酸与羰基的氢键作用来增强缺电子烯烃的亲电性, 并控制环化反应的立体选择性. (2)手性路易斯酸催化. 亚烷基丙二酸酯或者 α,β -不饱和羰基化合物的羰基氧原子能够与手性的路易斯酸络合, 从而增强缺电子烯烃的亲电性并控制环化反应的立体选择性. 手性配体的类型有双噁唑啉配体、手性磷酸或者 N,N' -双氧化物等. (3)手性胺催化. 当氢受体为 α,β -不饱和醛/酮时, 在手性胺的催化下通过串联的亚胺/烯胺活化策略能够活化缺电子烯烃并控制环化过程的立体选择性.

除了活化氢受体的策略之外, 另一种手性控制策略为手性抗衡阴离子导向的不对称催化(ACDC)策略^[12], 即在[1,*n*]-氢迁移完成后, 新生成的亚胺离子与手性磷酸的阴离子生成紧密离子对, 从而实现环化过程的对映选择性控制.

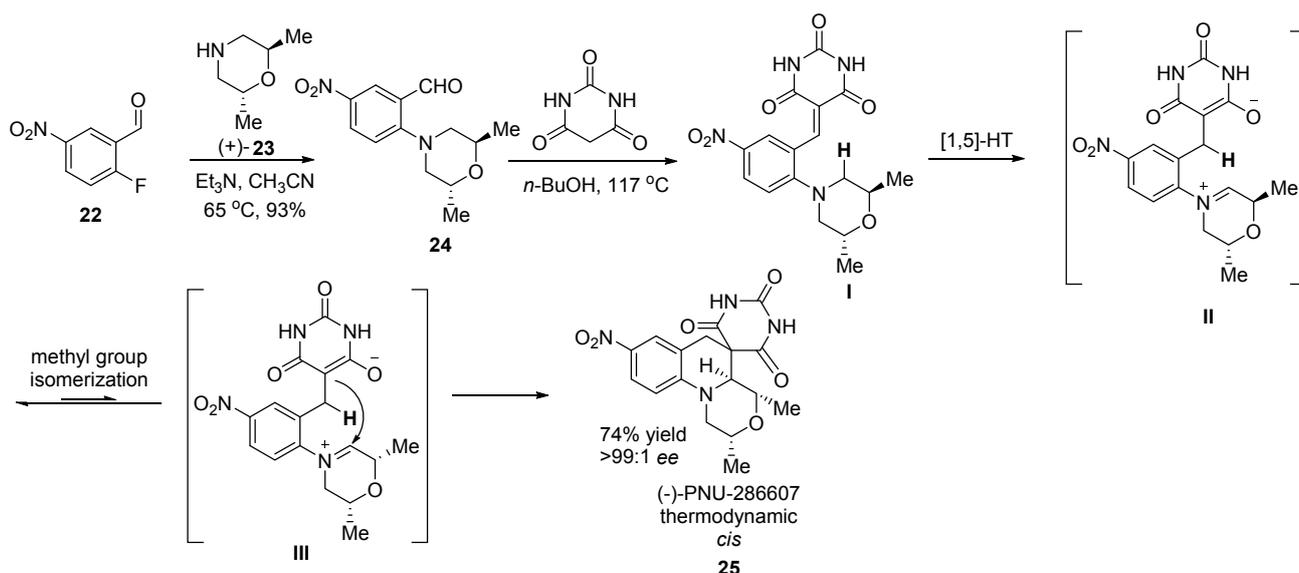
2 叔胺氮原子邻位 C(sp³)-H 作为氢给体的串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应

2.1 苯亚甲基丙二酸酯作为氢受体

由于[1,5]-氢迁移需要跨越高能垒, 所以这类串联反应需要高温条件, 这无疑限制了该合成方法的应用. Seidel 等^[11]用 Ga(OTf)₃ 来催化 **20** 的串联反应, 在室温条件下 **20** 就可以顺利地进行[1,5]-氢迁移/环化反应, 并以 90% 的产率得到目标产物 **21**. 后又利用 Mg(OTf)₂ 作为路易斯酸以手性双噁唑啉 **5** 为手性配体催化该反应, 得到 30% 的 *ee* 值和 74% 的产率, 这是串联[1,5]-氢迁移/环化反应首例不对称催化的报道(Eq. 1).



Hurd 等^[10a]以 2-氟-5-硝基苯甲醛(**22**)和光学纯 (+)-2,6-二甲基吗啡啉(**23**)为起始原料, 利用[1,5]-氢迁移/环化串联反应绿色高效地完成了抗菌药物 PUN-286607 的全合成(Scheme 5). 其机理为: 经过芳香亲核取代反应(S_NAr)和 Knoevenagel 缩合生成关键的苯亚甲基中间体 **I**, 在加热条件下[1,5]-氢迁移顺利进行, 得到两性离子中间体 **II**. 通过甲基的构型反转, 两性离子中间体 **II** 异构化形成热力学更加稳定的两性离子 **III**, 随后经分子内烯醇对亚胺离子的亲核进攻得到 (-)-PUN286607, 产率为 74%, *er* 值 >99:1. 此串联反



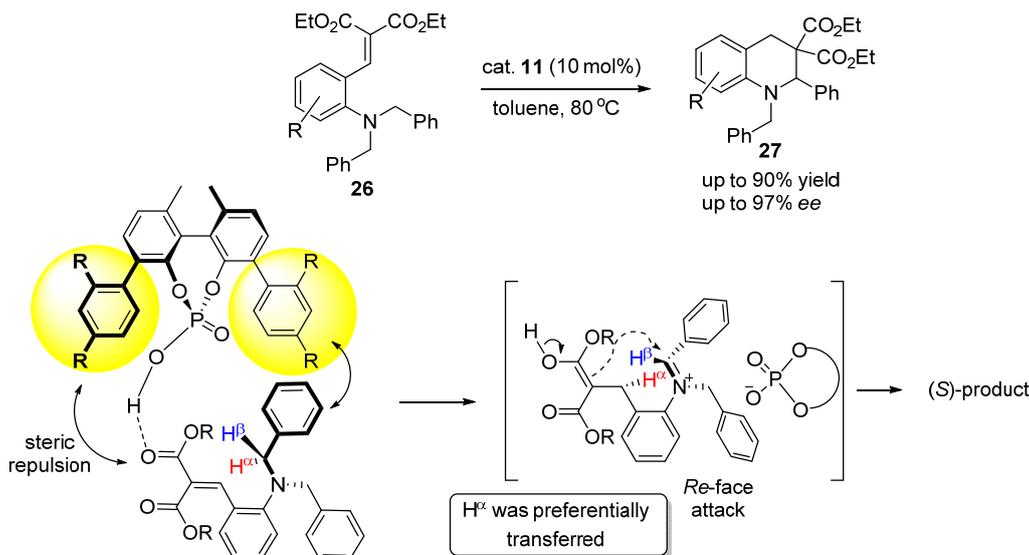
图式 5 通过串联氢迁移/环化反应全合成抗菌药物(-)-PNU-286607
Scheme 5 Total synthesis of (-)-PNU-286607 via cascade hydride transfer/cyclization

应的立体选择性环化过程是通过底物控制来实现的.

Akiyama 等^[13]采用手性磷酸 **11** 作为催化剂, 催化底物 **26** 的不对称[1,5]-氢迁移/环化反应, 最终以较高的收率和对映选择性得到了手性四氢喹啉 **27**(产率为 90%, *ee* 值为 97%, Scheme 6). Akiyama 等认为, 反应的手性选择性是通过立体选择性控制氢迁移步骤来实现的. 手性磷酸的质子与羰基上的氧原子形成强的氢键, 增加了缺电子烯烃的亲电性. 底物 **26** 在手性磷酸的控制之下, 使得 H^β 远离氢受体而不易发生迁移, 因此 H^α 优先发生迁移, 得到具有螺手性的两性离子中间体, 经过随后的分子内亲核进攻, 从 H^α 的同一面进攻最终得到了具有 *S* 构型的手性环化产物 **27**.

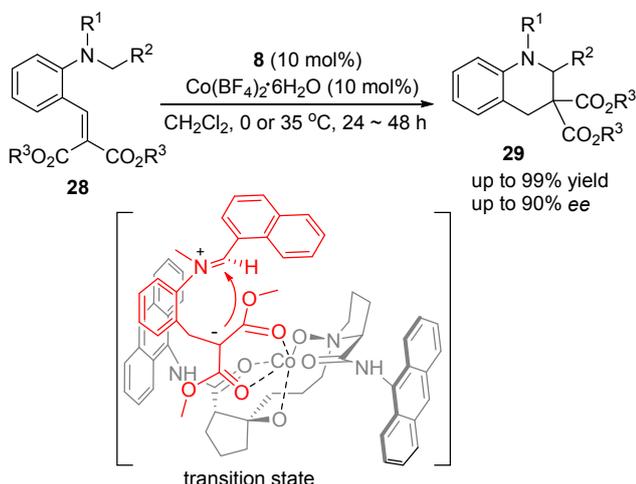
冯小明课题组^[14]用手性 *N,N'*-双氧化物 **8** 和钴(II)的配合物为催化剂, 在非常温和的条件下, 以较高的产率和对映选择性得到具有光学活性的四氢喹啉产物 **29**(产率为 99%, *ee* 值为 90%, Scheme 7). 如过渡态模型所示, 钴作为路易斯酸能够络合二羰基底物 **28** 的两个羰基氧原子, 使得缺电子烯烃得到了活化. *N,N'*-双氧化物 **8** 的两个氧原子以及催化剂酰胺部分和苯亚甲基丙二酸酯上的四个氧原子与中心金属 Co(II)络合, 形成了六齿配合物. 在[1,5]-氢迁移完成后, 原位生成的亲电性亚胺离子的 *Si* 面被后方的的噁环所挡住, 从而亲核的碳负离子只能进攻亚胺离子 *Re* 面, 从而得到了具有 *S* 构型的手性四氢喹啉产物.

罗三中课题组^[15]利用 Mg(BF₄)₂ 和手性磷酸 **12** 组成的二元酸催化体系成功地催化了底物 **30** 的串联[1,5]-氢迁移/环化反应, 以较高的产率和对映选择性得到了目标产物 **31**(产率为 95%, *ee* 值 93%, Scheme 8). 理论上异



图式 6 手性磷酸催化的不对称串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应合成四氢喹啉类

Scheme 6 Chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric cascade [1,*n*]-hydride transfer/cyclization for synthesis of tetrahydroquinolines



图式 7 手性 *N,N'*-双氧化物和钴配合物催化的不对称串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应

Scheme 7 Asymmetric cascade [1,*n*]-hydride transfer/cyclization catalyzed by chiral *N,N'*-dioxide and cobalt(II) complex

喹啉部分的氮原子邻位的 H^a 和 H^b 都可能进行[1,5]-氢迁移, 得到两种可能的螺旋结构 **I** 和 **II**, 然而由于同面的约束作用, 中间体 **I** 比中间体 **II** 在能量上更加有利. 通过在中间体 **I** 上的对映选择性氢迁移, 生成手性两性离子中间体, 然后通过分子内亲核进攻得到最终的环化产物.

2.2 α,β -不饱和羰基化合物作为氢受体

与丙二酸酯衍生的缺电子烯烃相比较, α,β -不饱和羰基化合物(包括 α,β -不饱和酰胺、 α,β -不饱和酯、 α,β -不饱和醛和 α,β -不饱和酮等)是更加常见的底物, 因此发展 α,β -不饱和羰基化合物为氢受体的串联氢迁移/环化反应具有更重要的意义. 因为丙二酸酯衍生的缺电子

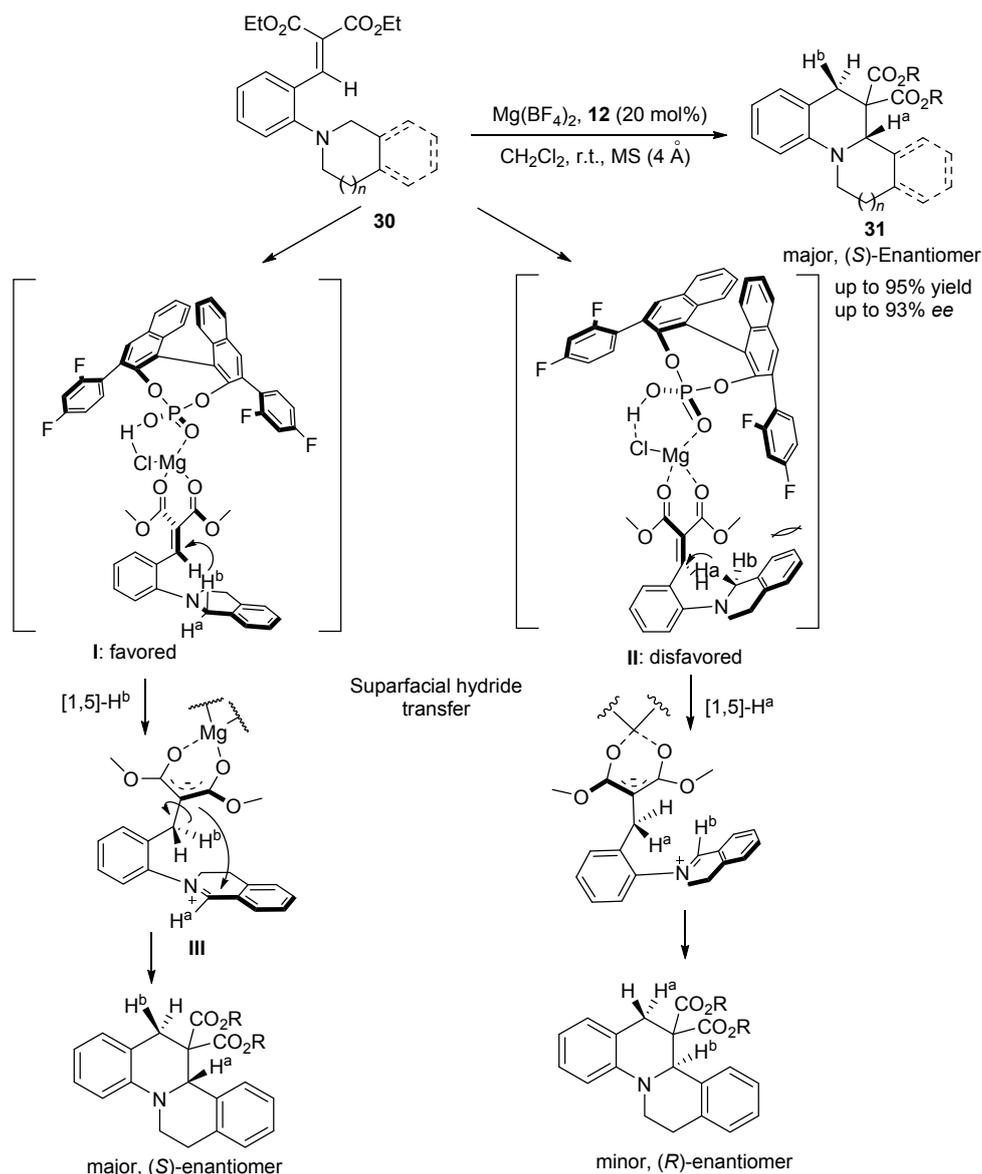
烯炔与 α,β -不饱和羰基化合物的结构不同, 其不对称催化策略也有很大的不同.

Seidel 等^[16]用手性双噁唑啉 **7** 和 $Mg(OTf)_2$ 的手性路易斯酸体系催化 α,β -不饱和酰基噁唑烷酮 **32** 的串联反应, 得到了手性的四氢喹啉产物 **33**. 值得注意的是该反应的氢受体为吸电子能力较弱的 α,β -不饱和酰胺, 需要在 1,2-二氯乙烷回流的条件下才能得到目标产物. 尽管反应温度较高, 但仍然得到了很高的收率和很好的对映选择性(产率 88%, *dr* 值 74 : 26, *ee* 值 94%) (Eq. 2)^[30]. 用高氯酸镁和手性配体 **7** 所形成的手性催化剂也能够以很好的非对映和对映选择性地生成 **32**.

袁伟城课题组^[17]以 $FeCl_3$ 为催化剂催化底物 **34** 的串联[1,5]-氢迁移/环化反应, 以很高的产率和非对映立体选择性得到了带有氧化吡啶和四氢喹啉的螺环产物 **35**(产率为 98%, *dr* 值为 99 : 1) (Eq. 3). 当用 20 mol% 的手性磷酸 **13** 催化此反应时, 同样得到了很高的收率和非对映选择性(产率为 95%, *dr* 值为 94 : 6), 然而只得到了中等的对映选择性(*ee* 值为 55%).

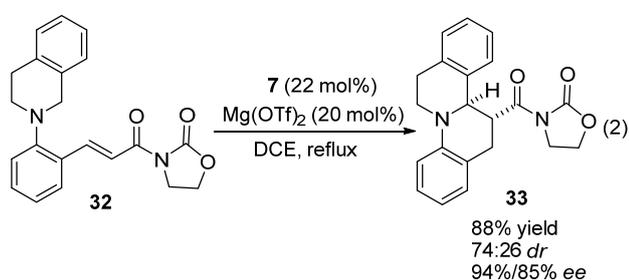
冯小明课题组^[18]又进一步研究了 this 反应. 他们利用他们所独立发展的手性 *N,N'*-二氧化物配体 **8**/钪络合物为催化剂催化该串联反应, 在温和的条件下 (35 °C), 以很高的产率(97%), 较高的非对映选择性(*dr* > 20 : 1)和极高的对映选择性(94%)合成了螺环吡啶四氢喹啉产物 **35** (Eq. 4).

有趣的是, 林旭锋课题组^[19]再一次对该反应行了研究, 他们利用手性磷酸 **15** 和 $MgCl_2$ 所组成的二元酸催化体系催化该串联反应. 虽然反应温度较高, 但仍然以很高的产率、非对映和对映选择性得到了螺环产物



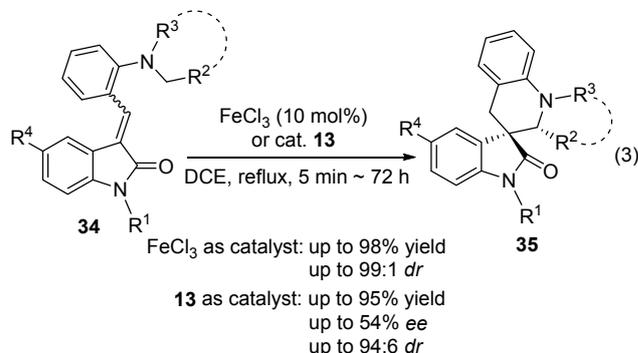
图式 8 手性二元酸催化的不对称串联氢迁移/环化反应

Scheme 8 Asymmetric Cascade hydride transfer/cyclization via chiral binary acid catalyst

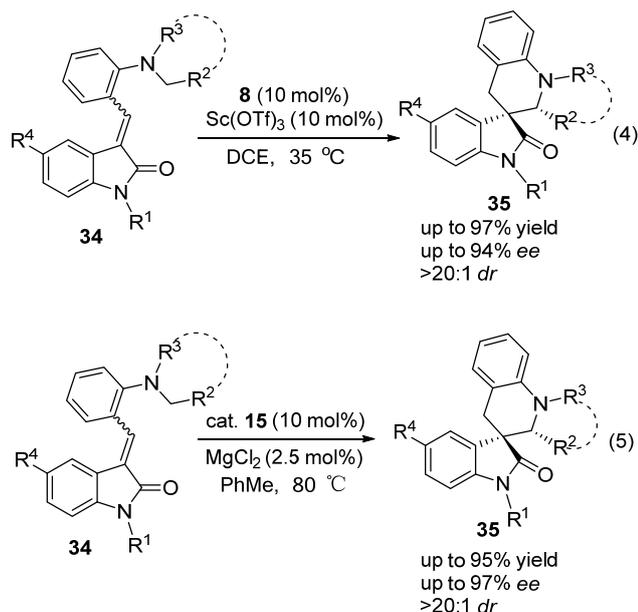


35(产率 95%, ee 值 97%, dr > 20 : 1, Eq. 5).

Kim 等^[20]利用二芳基脯氨酸硅醚 **18** (Jørgensen 催化剂) 为催化剂, 在温和条件下成功催化了邻 *N*-吡咯烷基肉桂醛 **36** 的串联氢迁移/环化反应, 以良好的收率以及极好的对映选择性得到了手性四氢喹啉 **37** (ee 值达

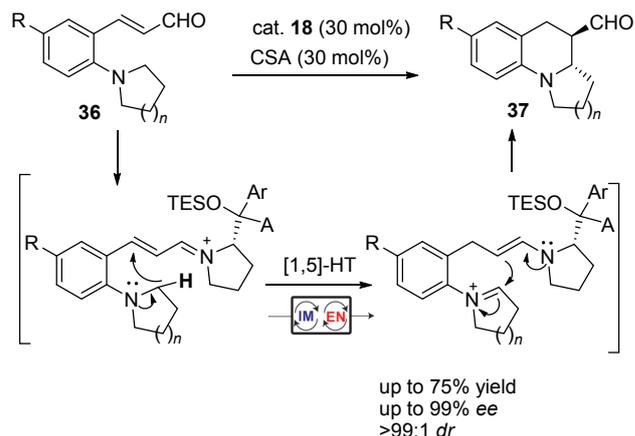


99%, 产率达 75%, Scheme 9). 在此反应中, α,β -不饱和醛被用作氢受体, Jørgensen 催化剂 **18** 能够很好地通过串联亚胺/烯醛活化策略来增强 α,β -不饱和醛的亲电性



并控制环化过程的立体选择性。

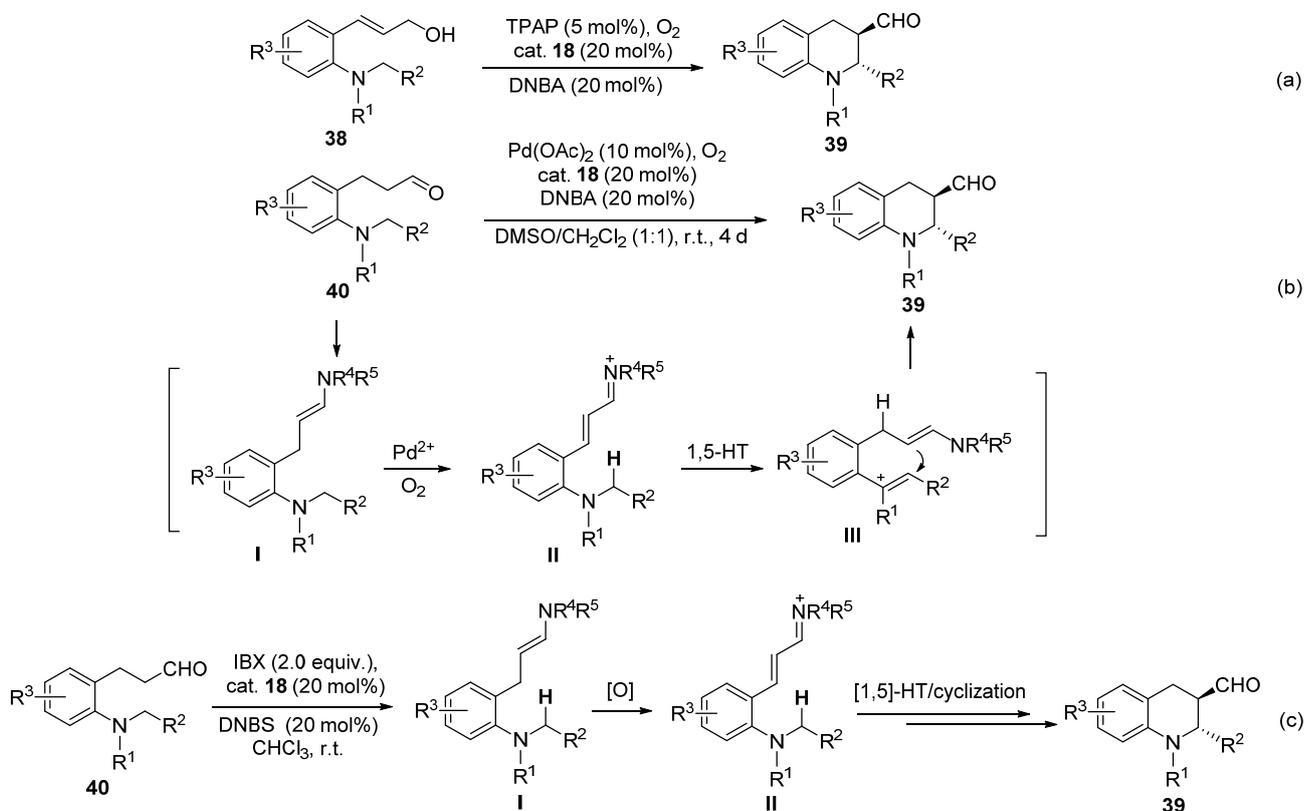
烯丙醇经过原位氧化可以得到 α,β -不饱和醛。Kim 等^[21]又以更加稳定的 3-芳基丙-2-烯-1-醇 **38** 为底物, 以四正丙基过钨酸铵 (TPAP) 和氧气为氧化剂, 利用 Jørgensen 催化剂 **18** 催化多步的串联氢迁移/环化反应。**38** 经过原位氧化得到 *N*-吡咯烷基肉桂醛 **39**, 原位产生



图式 9 Jørgensen 催化剂催化的串联亚胺/烯胺活化合成手性四氢喹啉

Scheme 9 Synthesis of chiral tetrahydroquinoline via cascade iminium/enamine activation catalyzed by Jørgensen catalyst

的 α,β -不饱和羰基作为氢受体, 经过与上面相同的反应机理, 以很高的对映选择性得到手性四氢喹啉产物 **39** (Scheme 10, a)。Pd 催化的 Saegusa 氧化反应可以把饱和的醛 **40** 转化为 α,β -不饱和醛。因此 Kim 等又用饱和的醛 **40** 为底物, 以 Jørgensen 催化剂 **18** 和二价钯催化剂催化了三步的串联反应 (Saegusa 型氧化/[1,5]-氢迁移/环化) 来合成手性四氢喹啉 **39**。在该串联过程中 Jørgensen

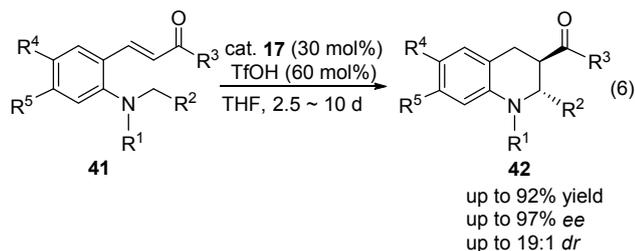


图式 10 Jørgensen 催化剂催化的多步串联反应合成手性四氢喹啉

Scheme 10 Synthesis of chiral tetrahydroquinoline via multi-step cascade process catalyzed by Jørgensen catalyst

催化剂 **18** 在三步反应中都扮演着重要角色. 其机理为: **18** 与饱和醛生成的烯胺中间体在 Pd(II)的催化下, 被空气氧化得到的 α,β -不饱和亚胺离子中间体是一个理想的氢受体. 在[1,5]-氢迁移完成后, 在 Jørgensen 催化剂 **18** 的控制之下进行立体选择性环化, 最终以中等的收率和极高的对映选择性得到目标产物(Scheme 10, b)^[22]. 类似地, 饱和的醛 **40** 也可以被非金属的氧化剂氧化, 得到 α,β -不饱和醛. Kim 等^[23]又报道了以饱和醛 **40** 为底物, 以邻碘酰苯甲酸(IBX)为非金属氧化剂, 用 Jørgensen 催化剂 **18** 催化的三步串联反应(氧化/[1,5]-氢迁移/环化), 最终以中等的产率、中等的非对映立体选择性和极好的对映立体选择性得到手性四氢喹啉 **39** (Scheme 10, c). 其中 IBX 将原位生成的烯胺中间体氧化为 α,β -不饱和亚胺离子中间体作为氢受体.

类似地, α,β -不饱和酮也可以通过类似的串联烯胺/亚胺活化策略进行不对称催化. Kim 等^[24]用带有 α,β -不饱和酮结构的化合物 **41** 为底物, 用手性奎宁衍生的伯胺催化剂 **17** 作为手性催化剂催化串联的[1,5]-氢迁移/环化反应, 以中等的收率和极好的对映选择性得到了手性四氢喹啉 **42** (*ee* 值达 97%, Eq. 6).



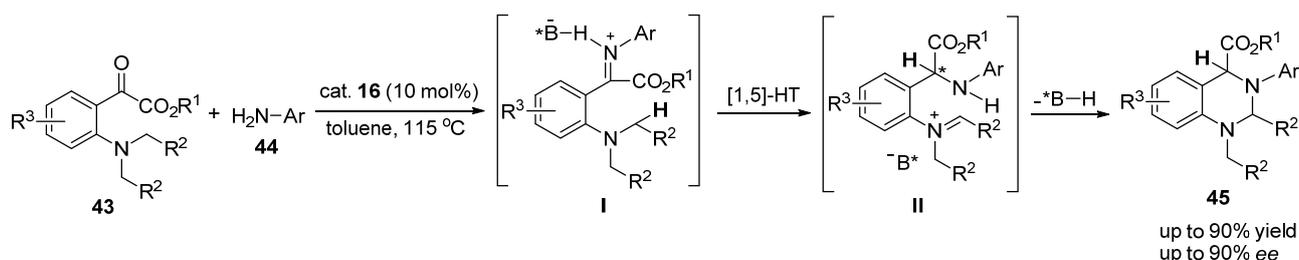
2.3 饱和亚胺作为氢受体

除了缺电子烯胺, 亲电的亚胺同样可以作为氢受体引发串联[1,5]氢迁移/环化反应. 龚流柱课题组^[12b]以 2-胺基苯基酮酸酯 **43** 和伯胺 **44** 为底物, 原位生成亚胺作为氢受体进行串联不对称[1,5]-氢迁移/环化反应, 以较高的收率、非对映选择性和对映选择性得到了手性四氢喹啉 **45**(产率达 90%, *dr* 值为 14 : 1, *ee* 值达 90%,

Scheme 11). 反应的对映选择性通过手性二聚磷酸 **16** 来控制. 该反应的机理为: 在手性磷酸 **16** 的催化下, α -酮酯 **43** 与伯胺 **44** 反应生成亚胺中间体 **I**, 该中间体经质子活化后得到的亚胺离子作为氢受体进行[1,5]-氢迁移, 随后中间体 **II** 中的仲胺部分作为亲核体进行关环反应. 在氢迁移完成后, 新生成的亚胺离子可与手性磷酸的阴离子生成手性紧密离子对, 通过手性抗衡阴离子导向的不对称催化(ACDC)策略来实现环化过程的对映选择性控制. 尽管反应温度较高, *ee* 值最高仍然达到了 84%. 值得注意的是用单磷酸催化此反应会使得产率和 *ee* 值有很大的下降.

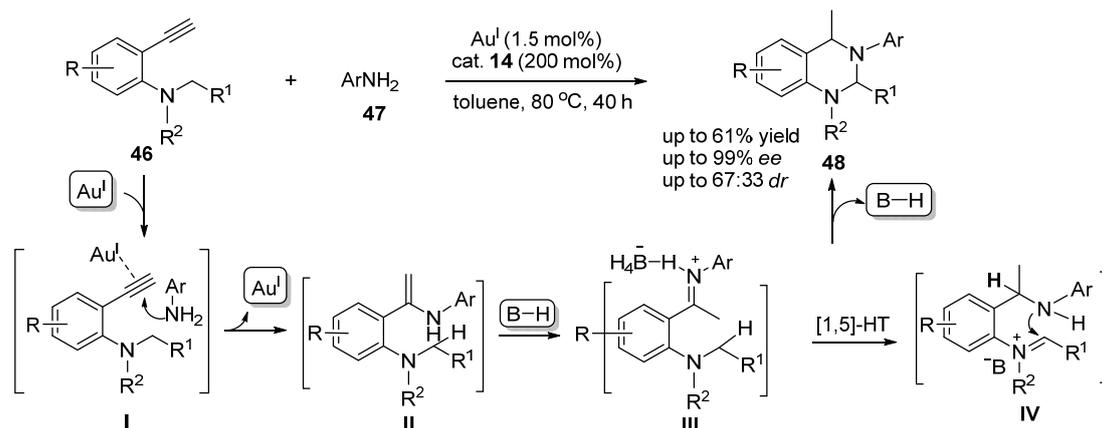
作为氢受体的亚胺正离子也可以通过炔烃与胺的反应原位得到. 龚流柱课题组^[25]报道了一种金([(IPr)-AuNTf₂])/三氟甲磺酸接力催化的多步串联反应, 以较高的收率和非对映选择性得到了四氢喹啉 **48** (Scheme 12). 其机理为: 在金催化剂的催化下, 炔烃与伯胺发生马氏氢胺化反应, 产生的烯胺中间体被质子化后生成的亚胺离子中间体作为氢受体, 引发后续的[1,5]-氢迁移/环化反应. 当用手性磷酸 **14** (2 equiv.)代替三氟甲磺酸催化此反应时, 得到很高的对映选择性以及中等的非对映选择和收率(产率为 61%, *ee* 值为 99%, *dr* 值为 67 : 33).

被双拉电子基团取代的环丙烷在路易斯酸催化剂的作用下, 能够开环生成两性离子中间体, 此中间体可以被广泛用于各种开环反应、环加成反应以及重排反应. Kim 等^[26]利用取代有双酯基的环丙烷化合物 **49** 为底物, 用 Sc(OTf)₃ 作催化剂催化串联的[1,5]-氢迁移/环化反应, 以较高的收率生成七元 1-benzazepine 产物 **50** (Scheme 13). 其机理为: 环丙烷在路易斯酸催化剂的作用下开环, 生成的两性离子中间体中的碳正离子可以作为氢受体引发串联的氢迁移/环化反应, 最终生成七元的 benzazepine 产物. 随后 Kim 用手性双磷配体 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(BINAP)与钯的络合物 **10** 作为手性催化剂, 进行这个反应的不对称催化研究, 以中等的收率(40%)和较低的对映选择性(20%)得到了产物 **50**.



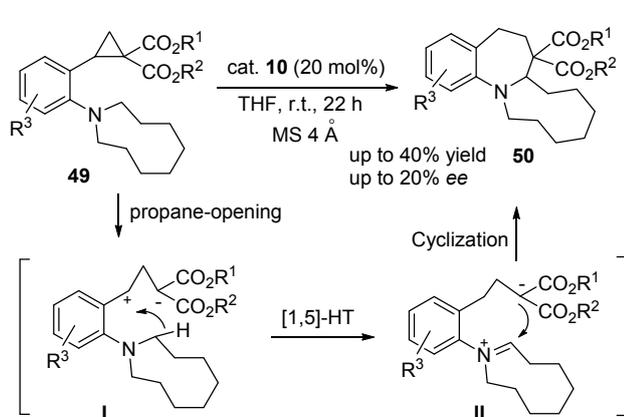
图式 11 手性布朗斯特酸催化的串联反应合成手性四氢喹啉

Scheme 11 Synthesis of chiral tetrahydroquinoline via chiral Brønsted acid-catalyzed cascade process



图式 12 金(I)/布朗斯特酸催化的串联反应合成手性四氢喹啉

Scheme 12 Synthesis of chiral tetrahydroquinazoline via Au(I)/Brønsted acid-catalyzed cascade process

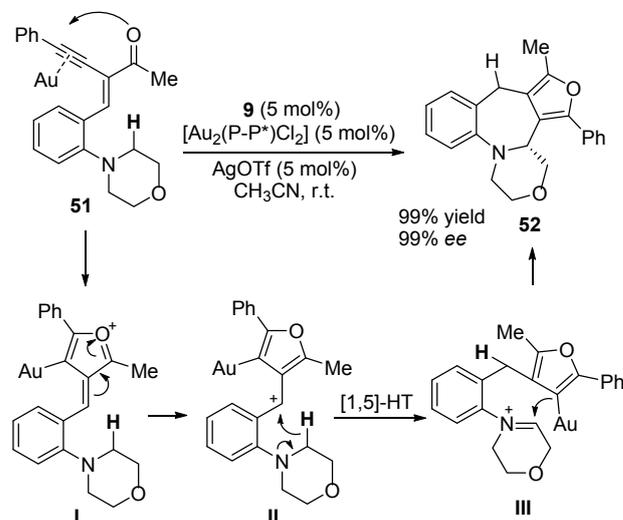


图式 13 过渡金属催化的环丙烷开环/[1,5]-氢迁移/环化反应合成 1-苯并氮杂萘

Scheme 13 Synthesis of 1-benzazepines via transition metal catalyzed ring-opening/[1,5]-H transition/ring-close reaction

张俊良课题组^[27]报道了金/轴手性双膦配体 **9** 催化的炔基烯酮 **51** 的多步串联反应, 以较好的产率(99%)和对映选择性(99%)得到七元的四氢吡庚因 **52** (Scheme 14). 其机理为: 与相对不活泼的 C—H 键相比, 亲核性更强的羰基氧进攻被 Au(I)活化的富电子炔烃, 环化过程中产生的呋喃中间体 **II** 带有一个碳正离子可以作为氢受体. 再通过随后的[1,5]-氢迁移以及第二次环化反应, 生成了多环产物 **52**.

孙宏斌课题组^[28]利用多步串联的氢迁移/环化反应(傅克反应、脱水、[1,5]-氢迁移/环化反应), 以 2-取代吡啶和邻吡咯基苯甲醛为底物, 在 *p*-TsOH 的催化下, 以较高的收率和中等的非对映选择性(*dr* 值为 3.5 : 1)高效地合成了螺假吡啶产物 **55** 和 **56** (Scheme 15). 通过这个反应, 不但可以生成取代有假吡啶的螺四氢喹啉, 而且可以使吡啶去芳香化. 作者尝试用手性磷酸催化此反应, 然而只得了极低的对映选择性(*ee* 值为 2%).



图式 14 金(I)催化的炔基烯酮的多步串联反应合成手性四氢吡庚因

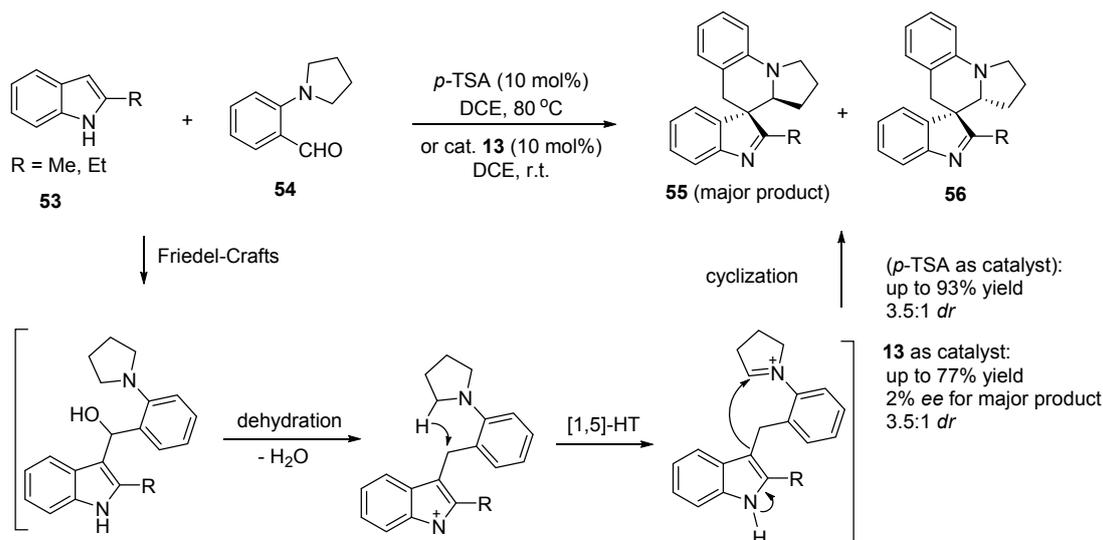
Scheme 14 Synthesis of tetrahydroazepines via Au(I) catalyzed multi-step cascade reaction of yne-enones

3 氧原子邻位以及苄位 C(sp³)—H 键作为氢给体的串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应

3.1 氧原子邻位 C(sp³)—H 键作为氢给体的串联反应

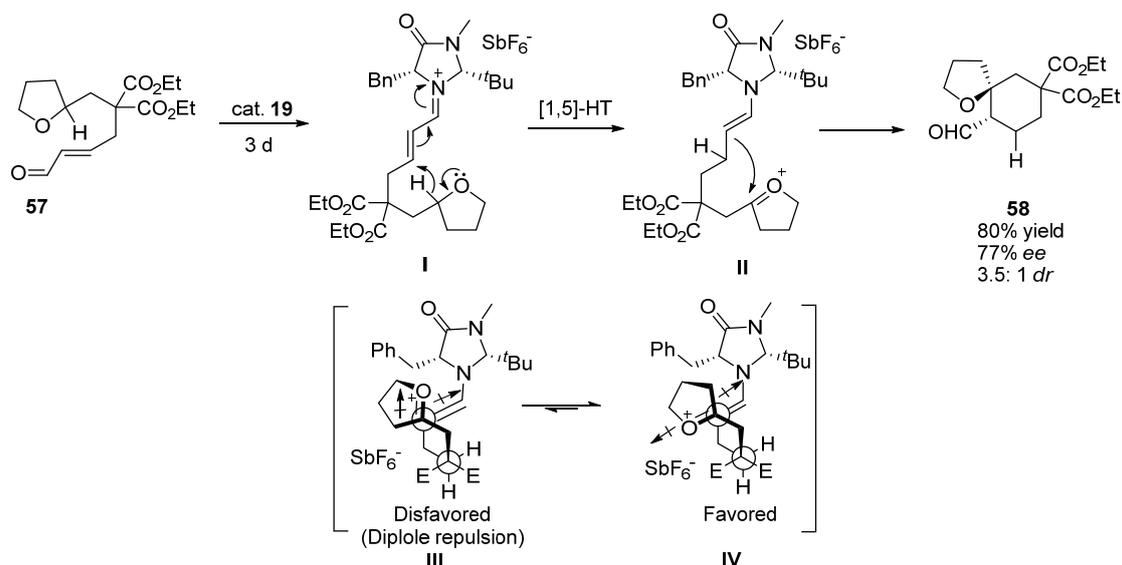
氧原子邻位的 C(sp³)—H 键也可以作为氢给体而参与串联的氢迁移/环化反应. 由于与氧原子邻位的 C(sp³)—H 键不如与叔胺氮原子邻位的 C(sp³)—H 键活泼, 因此需要活性更高的氢受体来参与反应.

涂永强课题组^[29]用带有 α,β -不饱和醛结构的四氢呋喃 **57** 为底物, 用 Mcmillan 催化剂 **19** 催化串联的不对称[1,5]-氢迁移/环化反应来构建手性螺环产物 **58** (Scheme 16). 反应通过串联的亚胺/烯胺活化策略来实现手性控制. 反应机理为: 底物 **57** 和 **19** 反应原位生成的亚胺离子中间体 **I** 经过[1,5]-氢迁移得到 *E* 构型的烯胺



图式 15 手性布朗斯特酸催化的多步串联反应合成螺环四氢喹啉

Scheme 15 Synthesis of spiro tetrahydroquinoline via chiral Brønsted acid catalyzed multi-step cascade reaction



图式 16 通过串联亚胺/烯胺活化策略合成手性螺环四氢呋喃衍生物

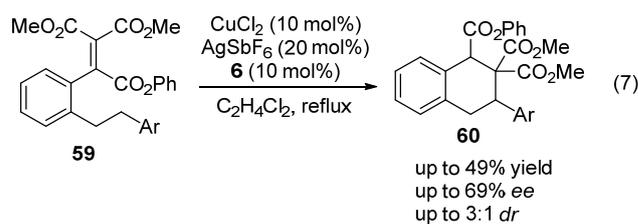
Scheme 16 Synthesis of chiral spiro tetrahydrofuran derivatives via cascade iminium/enamine activation

中间体 **II**. 由于 Mcmillan 催化剂 **19** 中叔丁基的位阻影响, 使得烯胺中间体 **II** 的碳-碳双键构型为 *E*. 中间体 **II** 存在着两种可能的构象 **III** 和 **IV**, 由于在构象 **III** 中存在着烯胺和环氧碳正离子间的偶极排斥作用, 因此构象 **IV** 是更加稳定的构型. 最终通过构象 **IV** 中分子内的烯胺亲核进攻, 以较高的收率、中等的非对映选择和对映选择性得到目标产物 **58** (产率为 80%, *ee* 值为 77%, *dr* 值为 3.5 : 1).

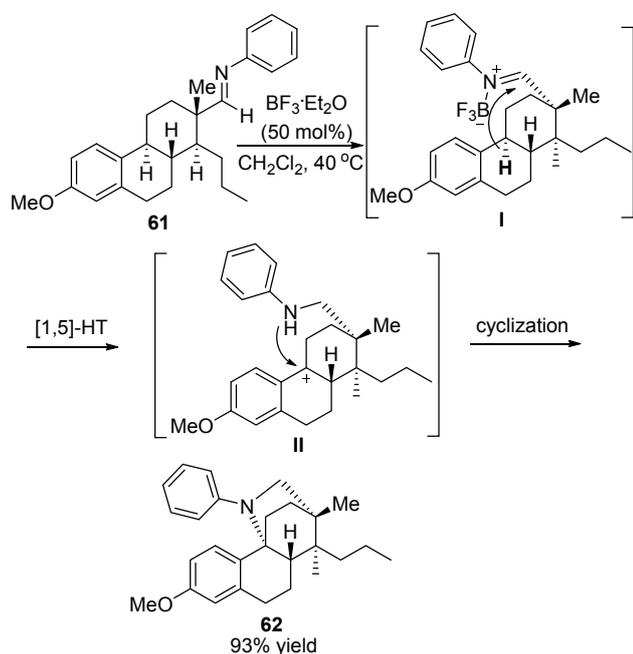
3.2 苄位 C(sp³)—H 键作为氢给体的串联反应

具有边臂效应的手性双噁唑啉配体是一种非常优良的手性配体, 被广泛应用于各种不对称催化反应. 罗

三等^[30]报道了通过手性的 Cu/双噁唑啉催化剂催化的不对称[1,5]-氢迁移/环化反应, 苄基 C(sp³)—H 键作为氢给体, 三个酯基取代的烯烃作为氢受体. 反应以中等的收率、对映选择性和非对映选择性(产率为 49%, *dr* 值为 3 : 1, *ee* 值为 69%)得到了四氢萘产物 **60** (Eq. 7).



Tietze 等^[10b-10d]在进行 *D*-Homosteroid 的全合成时, 以 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 为催化剂, 催化了化合物 **61** 的串联[1,5]-氢迁移/环化反应. 在室温条件下, 以 85% 的收率得到了一个带有桥环的生物碱产物 **62** (Scheme 17). 虽然在化合物 **61** 中的苯位次甲基和亚胺官能团为相对不活泼的氢受体和氢给体, 但在对位取代的给电子甲氧基和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的活化下, 氢负离子能够很容易地迁移到亚胺上去, 随后氨基对中间体 **II** 上的碳正离子进行亲核进攻, 得到了氮杂环产物 **62**. 除了苯基取代的亚胺外, 亲电的脞和脞酯等在路易斯酸的催化下也能够作为氢受体而进行串联的氢迁移/环化反应. Frank 等^[31]报道了一个类似的 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化的脞和脞酯的分子内 *N*-烷基化反应.



图式 17 串联氢迁移/环化反应在全合成中的应用

Scheme 17 Application of cascade hydride transfer/cyclization in total synthesis

4 结论与展望

综上所述, 串联[1,*n*]-氢迁移/环化反应已经取得了巨大的进展, 通过这个策略能够高效地构建多种氮/氧杂环或者全碳环化合物. 虽然此方法已经被证明是一种优异的合成杂环化合物的策略, 然而这个合成策略还没有得到充分的运用, 在天然产物的全合成中还极少用到此方法. 这主要是因为此合成方法学还存在着几个不足之处: (1)在不对称催化研究日益成熟的今天, 不对称催化的串联氢迁移/环化反应的例子仍然较少. (2)反应的底物类型相对有限. 底物的骨架主要是以邻氨基苯甲醛为主, 得到的产物主要以六元的四氢喹啉为主. (3)氢受体的类型相对比较有限, 氢受体类型主要集中于缺电子

烯炔等, 其它类型的氢受体类型较少. 因此, 发展更多的底物类型、氢受体类型, 构建更多类型的产物骨架是目前串联氢迁移/环化反应的重要任务.

References

- (a) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.
(b) Giri, R.; Shi, B. F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J. Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242.
(c) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754;
(d) Davies, H. M.; Du Bois, J.; Yu, J. Q. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1855.
(e) Yang, J.; Fu, T.; Long, Y.; Zhou, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1111 (in Chinese).
(杨军, 付婷, 龙洋, 周向葛, 有机化学, **2017**, *37*, 1111.)
- (a) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 74.
(b) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.
- (a) DiRocco, D. A.; Rovis, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8094.
(b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- Fu, N.; Li, L.; Yang, Q.; Luo, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2122.
- Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069.
- (a) Zhang, S.; Zhang, F.; Tu, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1937.
(b) Guo, S.; Kumar, P. S.; Yang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2.
(c) Zhang, J.-R.; Xu, L.; Liao, Y.-Y.; Deng, J.-C.; Tang, R.-Y. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 271.
(d) Shang, X.; Liu, Z. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1275 (in Chinese).
(尚筱洁, 柳忠全, 化学学报, **2015**, *73*, 1275.)
- (e) Liu, L.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5894.
(f) Tu, W.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4567.
(g) Tu, W.; Liu, L.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4184.
- (a) Haibach, M. C.; Seidel, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5010.
(b) Peng, B.; Maulide, N. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 13274.
(c) Wang, L.; Xiao, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1137.
(d) Wang, L.; Xiao, J. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 17.
- Pinnow, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 3039.
- (a) Alajarin, M.; Bonillo, B.; Marin-Luna, M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *47*, 16093.
(b) Zhao, S.; Shu, X.; Ji, K.; Zhou, A.; He, T.; Liu, X.; Liang, Y. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 1941.
(c) Alajarin, M.; Bonillo, B.; Ortin, M.-M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1896.
(d) Alajarin, M.; Bonillo, B.; Ortin, M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A.; Orenes, R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4690.
(e) Alajarin, M.; Bonillo, B.; Orenes, R. A.; Ortin, M. M.; Vidal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9523.
- (a) Ruble, J. C.; Hurd, A. R.; Johnson, T. A.; Sherry, D. A.; Barbachyn, M. R.; Toogood, P. L.; Bundy, G. L.; Graber, D. R.; Kamilar, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3991.
(b) Woelfling, J.; Frank, E.; Schneider, G.; Tietze, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 200.
(c) Woelfling, J.; Frank, E.; Schneider, G.; Tietze, L. F. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3013.
(d) Woelfling, J.; Frank, E.; Schneider, G.; Tietze, L. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 90.
- Murarka, S.; Zhang, C.; Konieczynska, M. D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 129.
- (a) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 518.
(b) Du, Y.; Luo, S.; Gong, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7064.
- Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6166.

- [14] Cao, W.; Liu, X.; Wang, W.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 600.
- [15] (a) Chen, L.; Zhang, L.; Lv, J.; Cheng, J.; Luo, S. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 8891.
(b) Zhang, L.; Chen, L.; Lv, J.; Cheng, J.-P.; Luo, S. *Chem.-Asian J.* **2012**, *7*, 2569.
- [16] Murarka, S.; Deb, I.; Zhang, C.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13226.
- [17] Han, Y.; Han, W.; Hou, X.; Zhang, X.; Yuan, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4054.
- [18] Cao, W.; Liu, X.; Guo, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1632.
- [19] Lin, X.; Mao, Z.; Mo, F. *Synlett* **2015**, *27*, 546.
- [20] Kang, Y. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847.
- [21] Suh, C. W.; Kim, D. Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5374.
- [22] Suh, C. W.; Woo, S. B.; Kim, D. Y. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 399.
- [23] Kang, Y. K.; Kim, D. Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 222.
- [24] Kang, Y. K.; Kim, D. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3131.
- [25] He, Y. P.; Wu, H.; Chen, D. F.; Yu, J.; Gong, L. *Z. Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 5232.
- [26] Suh, C. W.; Kwon, S. J.; Kim, D. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1334.
- [27] (a) Zhou, G.; Liu, F.; Zhang, J. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 3101.
(b) Zhou, G.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6593.
- [28] Wang, P. F.; Jiang, C. H.; Wen, X.; Xu, Q. L.; Sun, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1155.
- [29] Jiao, Z.; Zhang, S.; He, C.; Tu, Y.; Wang, S.; Zhang, F.; Zhang, Y.; Li, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8811.
- [30] Liao, S.; Sun, X. L.; Tang, Y. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2260.
- [31] Frank, É.; Schneider, G.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3544.

(Lu, Y.)